

QANDLI DIABET KASALLIGI BILAN OG‘RIGAN BEMORLARDA GAPTOGLOBIN GENOTIPI VA YURAK-QON TOMIR KASALLIKLARI XAVFI BILAN BOG‘LIQ AHAMIYATI.

Baxodirov Behzod Baxodirovich

Toshkent davlat tibbiyot universiteti

Annotatsiya: Gaptoglobin (Hp) genetik jihatdan polimorf bo‘lib, uchta asosiy genotipga ega: Hp 1-1, 2-1 va 2-2. Har bir genotip fenotipik jihatdan Hp tuzilishi va uning asosiy funksiyasi-eski qizil qon hujayralaridan (eritrotsitlardan) bo‘shagan erkin gemoglobinni (Hb) yo‘q qilish qobiliyati bilan farq qiladi. Qandli diabet bilan kasallangan bemorlarda 2-2 genotip mavjud bo‘lsa, ularning yurak-qon tomir kasalliklari xavfi boshqa genotiplar yoki diabet bo‘lmagan bemorlarga nisbatan yuqori bo‘lishi mumkin. Bu xavf glyukozani nazorat qilish darajasi yomonlashganda yanada oshadi. Ushbu xavfning aniq mexanizmi noma’lum bo‘lsa-da, bir nechta taklif qilingan sabablar mavjud.

E vitamini diabetga chalingan va 2-2 genotipga ega bemorlarda yurak-qon tomir hodisalarini kamaytirishi ko‘rsatilgan, ammo bunday terapiyani qo‘llashning xavfsizligi hali noma’lum. Ilgari glyukozani agressivroq nazorat qilishning foyda va xavflarini baholash uchun o‘tkazilgan muhim tadqiqotning post-hoc tahlili shuni ko‘rsatdiki, diabet bilan kasallangan va 2-2 genotipga ega bemorlarda yurak-qon tomir xavfini kamaytiruvchi foyda mavjud bo‘lishi mumkin, bu boshqa genotipli bemorlarda kuzatilmaydi.

Agar ushbu ma’lumot boshqa shunga o‘xshash muhim tadqiqotlarning post-hoc tahlillari hamda glukagonga o‘xshash peptid agonistlari yoki natriy-glukoza kotransporter ingibitorlari bilan o‘tkazilgan yaqingi yurak-qon tomir xavfsizligi tadqiqotlaridagi genotip farqlari bilan tasdiqlansa, bu klinitistlarga yurak-qon tomir hodisalariga eng ko‘p xavf ostida bo‘lgan bemorlarni aniqlash va ular uchun glyukozani agressivroq nazorat qilish yoki boshqa antihiperqlikemik vositalardan foydalanish bo‘yicha eng samarali strategiyalarni belgilash imkonini beradi.

Kalit so‘zlar: 2-toifa qandli diabet, yurak-qon tomir kasalliklari, gaptoglobin, genotip, fenotip.

Kirish: Qandli diabetga chalingan bemorlarda yurak-qon tomir xavfini kamaytirish bo‘yicha konsensus tavsiyalari uzoq vaqtdan beri qon bosimi va xolesterolni nazorat qilish, chekishni tashlash va kerakli bemorlarda antipleylet terapiyasini qo‘llash kabi an’anaviy yurak-qon tomir xavf omillarini boshqarishni tavsiya qilgan [1]. Yurak-qon tomir kasalligi aniqlangan yoki yuqori xavfga ega bemorlarda yurak-qon tomir morbiditeti va/yoki mortalitetini kamaytirishi isbotlangan

antihiperglikemik dorilarni qo'llash ham tavsiya etiladi. Yurak-qon tomir xavfini kamaytirish va natijalarni yaxshilashga qilingan sa'y-harakatlarga qaramay, qolgan xavf saqlanib qoladi va ushbu natijalarni cheklashga qaratilgan boshqa strategiyalarni baholash zarurati mavjud. Bunday strategiyalardan biri yurak-qon tomir xavfiga genetik moyillikni aniqlashni o'z ichiga oladi [2].

Gaptoglobin (Hp), asosan jigar tomonidan ishlab chiqariladigan oqsil, gemoglobin (Hb) va u tashiydigan gem temirini tozalashni ta'minlaydi [3]. Hp erkin Hbni tutish va Hb dan gem temirining chiqishini minimallashtirish orqali himoya ta'minlaydi deb hisoblanadi. Bu esa oksidlovchi to'qimalar va endotelial shikastlanishini oldini oladi, buyrakning proksimal kanalik hujayralarida temir yig'ilishini kamaytiradi va Hbning azot oksidi bilan reaksiyasini pasaytiradi [2]. Hp-Hb kompleksi makrofaglar tomonidan ularning CD163 retseptori orqali qon aylanishidan chiqariladi.

Hp genetik jihatdan polimorf bo'lib, asosiy ikki allelga ega: Hp 1 va Hp 2. Ushbu allellar funktsional farqlarga ega bo'lib, bemorning Hp 1 alleliga gomozigot (Hp 1-1), Hp 2 alleliga gomozigot (Hp 2-2) yoki geterozigot (Hp 2-1) bo'lishiga qarab uchta asosiy genotipga ajratiladi [4]. Turli genotiplar fenotipik jihatdan farqlanadi. Hp 1-1 dimer hosil qiladi, Hp 2-1 chiziqli polimer, Hp 2-2 esa siklik polimer bo'lib, Hp 1-1 proteinining antioksidant va yallig'lanishga qarshi xususiyatlari yuqoriroq hisoblanadi [5]. Har bir genotipda antioksidant, scavenger va immunomodulyator xususiyatlarning in vitro va in vivo ta'sirlarida farqlar kuzatilgan [2, 4]. Hp 1 va Hp 2 proteinlarining Hbga bog'lanish affinitetida farq topilmagan, ammo Hp 1-1 ko'proq Hb ni bog'lay oladi, Hp 2-1 yoki Hp 2-2 ga nisbatan [2]. Kichikroq Hp 1-1 proteini katta o'lchamga ega Hp 2-2 proteiniga cheklangan joylarda samaraliroq kirishi mumkin deb hisoblanadi [2]. Hp 1-1 Hb oksidlanishi va Hp-Hb kompleksidan gem chiqarilishini oldini olishda samaraliroq, qon aylanishidan ikki barobar tezroq tozalanadi va CD163 retseptori orqali Hp-Hb kompleksini o'tkazishni samaraliroq amalga oshiradi [2, 6].

Uch Hp genotipining dunyo bo'ylab tarqalishi turlicha bo'lib, Hp 1 alleli eng ko'p Afrikada va Janubiy Amerikada, eng kam Janubi-Sharqiy Osiyoda uchraydi [2, 4, 5]. Sharqiy Yevropa mamlakatlarida Hp genotiplari taqsimoti taxminan Hp 1-1 uchun 16%, Hp 2-1 uchun 48% va Hp 2-2 uchun 36% ni tashkil etadi [5]. Qandli diabetga chalingan va chalinmagan bemorlar o'rtasida ikki Hp genotipining tez-tez uchrashi bo'yicha farq topilmagan [4].

Haptoglobin genotipi va yurak-qon tomir hodisalari xavfi: Qandli diabetga chalingan bemorlarda Hp genotipi va yurak-qon tomir hodisalari xavfi o'rtasidagi bog'liqlik bir necha tadqiqotlarda baholangan. Hp genotipining post-hoc baholashi Strong Heart Study doirasida amalga oshirilgan bo'lib, bu tadqiqot Amerika mahalliy aholisi orasida yurak-qon tomir kasalliklarini uzoq muddatli kuzatishni o'z

ichiga oladi [7]. An'anaviy yurak-qon tomir xavf omillari nazorat qilinganda, tadqiqotchilar qandli diabetga chalingan bemorlarda (tipi ko'rsatilmagan) va Hp 2-2 genotipiga ega bo'lganlarda yurak-qon tomir hodisasi xavfi Hp 1-1 genotipiga ega diabet bemorlariga nisbatan besh baravar yuqori ekanligini aniqlashdi. Qandli diabetga chalingan bemorlarda Hp 2-2 genotipi yurak-qon tomir xavfini oshirmadi. Qandli diabetga chalingan bemorlarda Hp 2-1 genotipi Hp 1-1 genotipi bilan solishtirganda hodisalar xavfini oshirmadi. Qandli diabetga chalingan va o'tkir miokard infarkti (MI) bilan kasallangan bemorlarda boshqa bir tadqiqot Hp 1-1 genotipining 30 kunlik mortalitet va yurak yetishmovchiligi xavfini kamaytirishi bilan bog'liqligini aniqladi va Hp 2-2 genotipiga ega bemorlarga nisbatan himoyaviy ta'sir ko'rsatdi [8]. Oldingi tadqiqotdagidek, qandli diabetga chalingan bo'lmagan subyektlarda genotipga qaramay, xavf oshmagan. Bir nechta o'zgaruvchilarni hisobga olgan tahlilda, ma'lum yurak-qon tomir xavf omillari nazorat qilinganda, qandli diabetga chalingan bemorlarda (tipi ko'rsatilmagan) Hp 2-2 genotipi yurak-qon tomir hodisalarini oldindan bashorat qiluvchi omil sifatida aniqlangan. Hp 2-2 genotipi bilan yurak-qon tomir hodisalarining oshgan xavfi tip 1-qandli diabetga chalingan bemorlarda ham aniqlangan bo'lib, Hp 1-1 genotipiga ega shaxslarga nisbatan hodisa sodir bo'lish xavfi ikki barobar yuqori ekani ko'rsatilgan [10]. Ushbu oshgan yurak-qon tomir xavfi Hp 2-2 genotipiga ega shaxslarda glikemik nazorat bilan bog'liq ko'rinadi. Ikki alohida tadqiqot shuni ko'rsatdiki, glikogemoglobin A1c 6,5% yoki undan yuqori bo'lgan Hp 2-2 genotipiga ega shaxslarda yurak-qon tomir hodisasi xavfi yuqori bo'lib, glikemik nazorat yomon bo'lsa, xavf oshishi ehtimoli kattalashadi [11, 12].

Hp polimorfizmi bilan ateroskleroz xavfining oshish mexanizmi:

Qandli diabet va Hp 2-2 genotipiga ega bemorlarda ateroskleroz va yurak-qon tomir kasalliklari xavfining oshishi, ehtimol, endotelial disfunktsiya natijasida yuzaga keladi. Bu disfunktsiya oksidativ stressning ortishi, reverse xolesterol transportining kamayishi va yallig'lanishning kuchayishi bilan bog'liq [2].

Diabet qizil qon hujayralarining aylanish tezligini oshiradi va ularning umr ko'rish muddatini qisqartiradi, bu esa erkin gemoglobin (Hb) ajralishini ko'paytiradi. Hb tarkibidagi temir kuchli oksidant hisoblanadi [13,14]. Diabetik holatda qizil oksidlovchi temirning ko'payishi Hp 2-2 genotipiga ega bemorlarda yanada oshadi [15]. Buning bir necha sabablari mavjud: barcha genotiplarda glykatlangan Hb ga umumiy bog'lanish qobiliyati pastligi, Hp-Hb kompleksining CD163 skavenger retseptori orqali Hp-Hb kompleksiga nisbatan samarali tozalanishining kamayishi va Hp 2-Hb kompleksining lipoproteinlarni oksidlanishdan himoya qilish qobiliyatining kamayishi [6, 16].

Hp yuqori zichlikli lipoprotein (HDL) bilan bog'langan oqsil bo'lib, apolipoprotein (apoA1) da bog'lanish joyiga ega. Hp 2-2 genotipiga ega shaxslarda Hb miqdori HDL bilan birikkan holda oshadi, shuningdek, redoks faol temir va lipid

peroksidlar ham ortadi [17]. Hp 2-Hb kompleksining bog‘lanishi lecitin-xolesterol asiltransferaza (LCAT) faoliyatiga xalaqit berishi mumkinligi taklif qilingan va bu diabetik Hp 2-2 genotipiga ega odamlarda tasdiqlangan [18, 19]. LCAT faoliyatining kamayishi HDL ning yetilish jarayonini va xolesterol chiqarilishini sustlashtiradi [18, 19]. Bundan tashqari, Hp 2-Hb-HDL kompleksi proaterogen va protrombotik xususiyatga ega bo‘lishi mumkin, chunki u azot oksidi (NO) mavjudligini cheklab, endotelial disfunktsiyani yanada kuchaytiradi [20, 21].

Hp 2-2 genotipi yallig‘lanishga ham ta’sir qilishi mumkin. Qandli diabetga ega shaxslarda Hp 2-2 genotipi CD163 retseptori faolligini oshirib, kalsiy mobilizatsiyasi, inositol trifosfat hosil bo‘lishi va yallig‘lanish sitokinlari chiqarilishi kaskadini kuchaytiradi [6]. Aksincha, Hp 1-1 genotipiga ega kompleks interleykin 10 (IL-10) chiqarilishini oshiradi, bu esa yallig‘lanishga qarshi hisoblanadi [22].

Vitamin E va HAP 2-2 genotipi bilan yurak-qon tomir natijalari:

O‘tgan 15–20 yil ichida yurak-qon tomir kasalliklari xavfini kamaytirish maqsadida antioksidant sifatida vitamin E ishlatish ommaviy qo‘llanilmagan, chunki turli bemor populyatsiyalarida o‘tkazilgan katta va yaxshi rejalashtirilgan klinik tadqiqotlar yurak-qon tomir hodisalarining kamayishini ko‘rsatmagan va keyingi meta-tahlil vitamin E qo‘llanishi bilan o‘lim xavfi ortishini aniqlagan [23, 24].

Shunga qaramay, Hp 2-2 genotipiga ega diabetik bemorlarda vitamin E qo‘shimchasi bu genotip bilan bog‘liq HDL ning disfunktsional ta’sirlarini kamaytirishi mumkinligi taklif qilingan va shu sababli bu populyatsiyada vitamin E foydali bo‘lishi mumkin [25]. Oldingi ikki klinik tadqiqotda, umumiy populyatsiyada vitamin E ning yurak-qon tomir foydasini ko‘rsatmagan, ammo retrospektiv subgrup tahlili faqat diabet va Hp 2-2 genotipiga ega bemorlarga qaratilganda qarama-qarshi natijalar kuzatilgan.

Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) tadqiqotida, 9400 dan ortiq ishtirokchidan 3,167tasida Hp genotipi baholangan. Tadqiqot davomida kunlik 400 IU vitamin E 4,5 yil davomida berilgan [26, 27]. Diabet va Hp 2-2 genotipiga ega subgrupda, vitamin E ishlatilishi asosiy natijada (o‘limsiz MI, o‘limsiz insult yoki yurak-qon tomir sababli o‘lim) 30% nisbiy xavfni kamaytirish bilan bog‘langan, yurak-qon tomir o‘limi 55% ga kamaygan va o‘limsiz MI 43% ga kamaygan. Shu subgrup tahlilida insult xavfi kamayishi aniqlanmadi.

Shuningdek, Women’s Health Study (WHS) tadqiqotidagi 277 diabetik Hp 2-2 genotipiga ega ishtirokchi bilan o‘tkazilgan post-hoc tahlil vitamin E ishlatilishi bilan yurak-qon tomir hodisalarida sezilarli kamayishni ko‘rsatmagan.

Shu bilan birga, ushbu subgrup tahlili yurak-qon tomir foydasini aniqlash uchun yetarlicha quvvatga ega bo‘lmagan, chunki tadqiqotga juda oz sonli diabetik bemorlar kiritilgan edi. Diabet va Hp 2-2 genotipiga ega bemorlarda vitamin E qo‘shimchasini

baholashga mo'ljallangan yagona prospectiv tadqiqot – Israel Cardiovascular Events Reduction with Vitamin E (ICARE) sinovi [30].

Ushbu tadqiqotda 55 yoshdan katta, Hp 2-2 genotipiga ega 1434 bemorga 400 IU kunlik vitamin E yoki plasebo berilib, HOPE tadqiqotidagi asosiy natija baholangan. Tadqiqot 18 oylik interim tahlildan so'ng erta to'xtatilgan, chunki asosiy natija vitamin E olgan bemorlarda sezilarli darajada kamroq kuzatilgan (2,2%) plasebo olganlarga nisbatan (4,7%), $p = 0,01$. Shuningdek, MI (1,4%, $p = 0,04$) statistik jihatdan sezilarli kamaygan, ammo insult, yurak-qon tomir o'limi yoki revaskulyarizatsiya protseduralari bo'yicha sezilarli kamayish kuzatilmagan. Tadqiqot juda qisqa va kichik bo'lgani sababli ushbu populyatsiyada xavfsizlikni to'liq baholash imkoni bo'lmagan.

Keyingi meta-tahlil, HOPE, WHS va ICARE tadqiqotlaridan olingan ma'lumotlarni birlashtirib, diabet va Hp 2-2 genotipiga ega bemorlarda yurak-qon tomir o'limi, o'limsiz MI yoki o'limsiz insultning kombinatsiyalangan natijasida 34% nisbiy kamayish ko'rsatgan [31]. Diabetga ega, lekin boshqa Hp genotiplariga ega bemorlarda vitamin E ning ta'siri aniqlanmagan.

Yuqaridagi klinik sinov ma'lumotlari qiziqarli bo'lsa-da, ularning kichik hajmi, prospektiv yoki retrospektiv dizayni va tadqiqot davomiyligi cheklovlarini saqlab qoladi. Diabet va Hp 2-2 genotipiga ega bemorlarda vitamin E ning yurak-qon tomir xavfini kamaytirishdagi rolini haqiqatan baholash uchun uzoq muddatli (3 yildan ortiq), katta hajmli prospectiv klinik tadqiqot zarur. Taxminlarga ko'ra, bunday tadqiqot uchun kamida 6000 ishtirokchi talab qilinadi.

Bunday tadqiqotning yuqori xarajatlari va farmatsevtika kompaniyasi uchun past moliyaviy foyda ehtimoli sababli uni o'tkazish qimmatga tushishi mumkin [25]. Shu kabi tadqiqot o'tkazilmaguncha yoki amalga oshirilib, bu populyatsiyada minimal xavf bilan haqiqiy yurak-qon tomir foydasini tasdiqlamaguncha, vitamin E ning muntazam qo'llanilishini tavsiya etish mumkin emas.

Intensiv Glyemik Nazorat, Yurak-Qon Tomir Natijalari va HAP Genotipi:

Hozirgacha, 2-toifa diabetda intensiv glyemik nazoratning yurak-qon tomir natijalari ustidagi ta'sirini prospectiv tarzda baholashga mo'ljallangan tadqiqotlar turlicha natijalar ko'rsatgan. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) sinovi intensiv glyemik nazorat (maqsad $A1c < 6\%$) bilan standart nazorat (maqsad $A1c 7-7,9\%$)ni solishtirganda yurak-qon tomir kombinatsiyalangan asosiy natijada (o'limsiz insult, o'limsiz MI yoki yurak-qon tomir kasalligi tufayli o'lim) umumiy foyda ko'rsatmagan. Tadqiqot shuningdek, o'limsiz MI xavfini 24% nisbiy kamayishini ko'rsatgan [32]. Biroq, intensiv nazorat guruhi bilan solishtirganda barcha sabablarga ko'ra o'lim nisbatan 22% ga oshgan.

Intensiv glyemik nazorat va standart glyemik nazoratni Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation

(ADVANCE) sinovi yoki Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)da solishtirish yurak-qon tomir natijalari yoki mortalitetga ijobiy yoki salbiy ta'sir ko'rsatmagan [33, 34].

Yaqinda tadqiqotchilar ACCORD sinovi ma'lumotlarini qayta tahlil qilib, intensiv va standart glyukoza kamaytirish terapiyasi hamda yurak-qon tomir hodisalari yuz berishi o'zgarishi HAP genotiplari bilan izohlanishi mumkinligini aniqlashga harakat qilishdi [35]. Original ACCORD sinovida jami 10,251 bemor qatnashgan. National Institutes of Health'ning Open Biologic Specimen and Data Repository Information Coordinating Center ACCORD sinovi ma'lumotlarini va Hp genotiplash uchun muzlatilgan qon namunalarini taqdim qilgan.

Ushbu tadqiqot tahlilni sinovdagi eng katta etnik guruh (ispan bo'lmagan oq tanlilar) bilan chekladi, chunki irqiy yoki ajdodiy farqlar natijasida genetik bog'liqlik va xilma-xillik potentsial aralashishni keltirib chiqarishi mumkin. Natijada, tahlil uchun 5,806 bemor tanlangan. Hp genotiplash Hp 1-1, 2-1 va 2-2 turlarini ajrata oladigan assay usuli orqali amalga oshirilgan. Hp 1-1 va 2-1 birlashtirilib, Hp 1 allel ko'taruvchi guruh yaratildi. 37% subyektlarda Hp 2-2 genotipi, 15% HAP 1-1 va 48% Hp 2-1 genotipi aniqlangan.

Bemorlar glyemik davolash topshiriqlari va Hp genotiplashiga qarab guruhlangan. Boshlang'ich bemor xarakteristikalar shuni ko'rsatdiki, subyektlarning 36% ayol, o'rtacha yoshi 63 yil va diabet davomiyligi taxminan 9 yil. Umuman olganda, intensiv terapiya/Hp 2-2 genotip guruhida o'limsiz yurak-qon tomir hodisalarining (koronariya yurak kasalligi, yurak-qon tomir kasalligi yoki o'limsiz MI) voqea darajasi eng past bo'lgan.

Koronar yurak kasalligi uchun nisbatan 29% pastroq xavf, yurak-qon tomir kasalliklari uchun 29% pastroq xavf va o'limsiz MI xavfi 36% ga kamayishi intensiv glikemik terapiya va Hp 2-2 genotipiga ega bo'lgan bemorlar bilan bog'liq edi. Hp 1 allel guruhidagi subyektlarda ushbu o'limsiz natijalar bo'yicha neytral ta'sir kuzatilgan. Tadqiqotchilar Hp 2-2 genotipiga ega bo'lganlarda glyemik nazoratning o'limli yurak-qon tomir kasalligi yoki umumiy mortalitetga sezilarli ta'siri yo'qligini aniqlashdi.

Aksincha, Hp 1 allel intensiv terapiya guruhida o'limli yurak-qon tomir kasalligi va umumiy mortalitet darajalari eng yuqori bo'lgan. Intensiv terapiya Hp 1 allel ko'taruvchilarida yurak-qon tomir o'limi xavfini 50% ga va umumiy mortalitet xavfini 40% ga oshirgan.

Hp genotipi va glyemik nazoratga asoslangan ACCORD tadqiqotining post-hoc tahlili shuni ko'rsatadiki, intensiv glikemik nazorat Hp 2-2 genotipiga ega bemorlarda yurak-qon tomir hodisalarini oldini olishi mumkin, ammo bu guruhda mortalitetga ta'siri yo'q, Hp 1 allel ko'taruvchilarida esa o'limsiz yurak-qon tomir foydasi kuzatilmagan, lekin mortalitet xavfi oshgan.

Xulosa: Hp 2-2 genotipi Hp 1-1 va Hp 2-1 genotiplarga nisbatan fenotipik jihatdan ko‘proq disfunksional Hp kompleksini hosil qilishi mumkin. Shakar kasalligi va Hp 2-2 genotipiga ega bemorlar bilan yurak-qon tomir hodisalari o‘rtasida ijobiy korrelyatsiya mavjud. Bu xavf giperqandli holatda kuchayadi, holbuki polimorfizm shakar kasalligi bo‘lmaganlarda xavfga sezilarli ta‘sir qilmaydi. Hp 2-2 genotipidagi oshgan aterosklerotik xavfning aniq fiziologik sababi to‘liq tushunilmagan, lekin u ko‘p omilli bo‘lishi ehtimoli katta.

Vitamin E shakar kasalligi va Hp 2-2 genotipiga ega bemorlarda yurak-qon tomir xavfini ma‘lum darajada kamaytirishi mumkin, ammo mavjud ma‘lumotlar muddat va hajm jihatdan yetarli emas, shuning uchun uning qo‘llanilishi tavsiya qilinmaydi, chunki ilgari o‘tkazilgan tadqiqotlarda mortalitetning oshishi kuzatilgan. ACCORD tadqiqotining so‘nggi post-hoc tahlili shuni ko‘rsatadiki, intensiv glikemik nazorat Hp 2-2 genotipiga ega 2-toifa diabetli bemorlarda o‘limsiz yurak-qon tomir hodisalarini kamaytirishi mumkin, ammo Hp 2-1 yoki 1-1 genotiplariga ega bemorlarga zararli ta‘sir ko‘rsatishi ehtimoli mavjud.

Post-hoc ACCORD tadqiqoti subyektlar etnik xilma-xilligi va geografik jihatdan faqat Shimoliy Amerikaga cheklangan. Ushbu kontseptsiyani VADT va ADVANCE tadqiqotlarida ham baholash maqsadga muvofiq, chunki bu tadqiqotlar glyemik nazorat yaxshilanishi yurak-qon tomir hodisalarini kamaytirishini o‘rganishga mo‘ljallangan, ammo neytral natija ko‘rsatgan. ADVANCE tadqiqotining bahosi foydali bo‘lishi mumkin, chunki u subyektlarning etnik va geografik xilma-xilligi jihatidan kengroq.

Agar bu tadqiqotlar ACCORD post-hoc tahlilida aniqlangan natijalarni tasdiqlasa, bu klinik shifokorlarga Hp genotipini baholash orqali intensiv glyemik nazoratni tavsiya qilish imkonini beradi va yurak-qon tomir xavfini kamaytirishning qo‘shimcha yo‘lini taklif qilishi mumkin. Shu bilan birga, Hp 2-2 genotipiga ega shakar kasalligi bemorlarida yurak-qon tomir natijalarini o‘rganishga mo‘ljallangan proyektiv klinik tadqiqotlar zarur. Shu vaqtgacha Hp polimorfizmini genotiplash qiziqarli tadqiqot sohasi bo‘lishi mumkin, ammo amaldagi shakar kasalligi bemorlarining klinik parvarishida foydali bo‘lmazligi mumkin.

Shuningdek, Hp genotipi bo‘yicha post-hoc tahlilni glyukoza-kotransporter 2 inhibitörlari yoki glukagonga o‘xshash peptid agonistlarining yurak-qon tomir xavfsizligi tadqiqotlarida o‘rganish ham qiziqarli ilmiy yo‘l bo‘lib, u bu davolanishdan eng ko‘p foyda ko‘radigan bemorlarni aniqlashga yordam beradi va agentlar orasidagi turli natijalarni tushuntirishi mumkin.

Adabiyotlar

1. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S111-S134.

2. Costacou T, Levy AP. Haptoglobin genotype and its role in diabetic cardiovascular disease. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5(4):423-35.
3. MacKellar M, Vigerust DJ. Role of haptoglobin in health and disease: A focus on diabetes. *Clin Diabetes*. 2016;34(3):148-57.
4. Asleh R, Levy AP. In vivo and in vitro studies establishing haptoglobin as a major susceptibility gene for diabetic vascular disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1(1):19-28.
5. Langlois MR, Delanghe JR. Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. *Clin Chem*. 1996;42(10):1589-600.
6. Asleh R, Marsh S, Shilkrut M, et al. Genetically determined heterogeneity in hemoglobin scavenging and susceptibility to diabetic cardiovascular disease. *Circ Res*. 2003;92(11):1193-200.
7. Levy AP, Hochberg I, Jablonski K, et al. Haptoglobin phenotype is an independent risk factor for cardiovascular disease in individuals with diabetes: The strong heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(11):1984-990.
8. Suleiman M, Aronson D, Asleh R, et al. Haptoglobin polymorphism predicts 30-day mortality and heart failure in patients with diabetes and acute myocardial infarction. *Diabetes*. 2005;54(9):2802-806.
9. Roguin A, Koch W, Kastrati A, et al. Haptoglobin genotype is predictive of major adverse cardiac events in the 1-year period after percutaneous transluminal coronary angioplasty in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(9):2628-631.
10. Costacou T, Ferrell R, Orchard T. Haptoglobin genotype: A determinant of cardiovascular complication risk in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(6):1702-706.
11. Cahill LE, Levy AP, Chiuve SE, et al. Haptoglobin genotype is a consistent marker of coronary heart disease risk among individuals with elevated glycosylated hemoglobin. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(7):728-37.
12. Cahill LE, Jensen MK, Chiuve SE, et al. The risk of coronary heart disease associated with glycosylated hemoglobin of 6.5% or greater is pronounced in the haptoglobin 2-2 genotype. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(16):1791-791.
13. Venerando B, Fiorilli A, Croci G, et al. Acidic and neutral sialidase in the erythrocyte membrane of type 2 diabetic patients. *Blood*. 2002;99(3):1064-70.
14. Bamm VV, Tsemakhovich VA, Shaklai N. Oxidation of low-density lipoprotein by hemoglobin hemichrome. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35(3):349-58.
15. Asleh R, Guetta J, Kalet-Litman S, et al. Haptoglobin genotype- and diabetes-dependent differences in iron-mediated oxidative stress in vitro and in vivo. *Circ Res*. 2005;96(4):435-41.

16. Bamm VV, Tsemakhovich VA, Shaklai M, et al. Haptoglobin phenotypes differ in their ability to inhibit heme transfer from hemoglobin to LDL. *Biochemistry*. 2004;43(13):3899-906.
17. Asleh R, Blum S, Kalet-Litman S, et al. Correction of HDL dysfunction in individuals with diabetes and the haptoglobin 2-2 genotype. *Diabetes*. 2008;57(10):2794-800.
18. Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest*. 2006;116(12):3090-100.
19. Asleh R, Miller-Lotan R, Aviram M, et al. Haptoglobin genotype is a regulator of reverse cholesterol transport in diabetes in vitro and in vivo. *Circ Res*. 2006;99(12):1419-425.
20. Azarov I, He X, Jeffers A, et al. Rate of nitric oxide scavenging by hemoglobin bound to haptoglobin. *Nitric Oxide*. 2008;18(4):296-302.
21. Rother RP, Bell L, Hillmen P, et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 2005;293(13):1653-662.
22. Philippidis P, Mason JC, Evans BJ, et al. Hemoglobin scavenger receptor CD163 mediates Interleukin-10 release and Heme Oxygenase-1 synthesis: Antiinflammatory monocyte-macrophage responses in vitro, in resolving skin blisters in vivo, and after cardiopulmonary bypass surgery. *Circ Res*. 2004;94(1):119-26.
23. Brown BG, Crowley J. Is there any hope for vitamin E? *JAMA*. 2005;293(11):1387-390.
24. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142(1):37-46.
25. Hochberg I, Berinstein E, Milman U, et al. Interaction between the haptoglobin genotype and Vitamin E on cardiovascular disease in diabetes. *Curr Diab Rep*. 2017;17(6):42.
26. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators; Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, et al. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):154-60.
27. Levy AP, Gerstein HC, Miller-Lotan R, et al. The effect of Vitamin E supplementation on cardiovascular risk in diabetic individuals with different haptoglobin phenotypes. *Diabetes Care*. 2004;27(11):2767.
28. Lee I, Cook N, Gaziano J, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: The Women's Health Study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(1):56-65.

29. Blum S, Vardi M, Levy NS, et al. The effect of Vitamin E supplementation on cardiovascular risk in diabetic individuals with different haptoglobin phenotypes. *Atherosclerosis*. 2010;211(1):25-27.
30. Milman U, Blum S, Shapira C, et al. Vitamin E supplementation reduces cardiovascular events in a subgroup of middle-aged individuals with both type 2 diabetes mellitus and the haptoglobin 2-2 genotype: a prospective double-blinded clinical trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(2):341-47.
31. Vardi M, Blum S, Levy AP. Haptoglobin genotype and cardiovascular outcomes in diabetes mellitus—natural history of the disease and the effect of Vitamin E treatment. Meta-analysis of the medical literature. *Eur J Intern Med*. 2012;23(7):628-32.
32. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
33. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
34. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-39.
35. Carew AS, Levey AP, Ginsberg HN, et al. Haptoglobin phenotype modifies the influence of intensive glycemic control on cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(5):512-21.
36. Cefalu W, Kaul S, Gerstein H, et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? Reflections from a Diabetes Care editors' expert forum. *Diabetes Care*. 2018;41(1):14-31.